POTENSI C75 DENGAN PEMANFAATAN POLYLACTIC-CO-GLYCOLIC ACID (PLGA) SEBAGAI INOVASI TERAPI OBESITAS PADA ANAK

KARYA TULIS ILMIAH

Diusulkan oleh :

GIANINA DINDA PAMUNGKAS

22010114120014

UNIVERSITAS DIPONEGORO

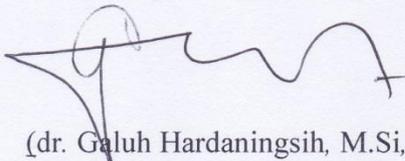
SEMARANG

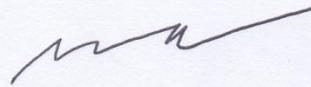
2017

LEMBAR PENGESAHAN

1. Judul Karya : Potensi C75 dengan Pemanfaatan Polylactic-co-Glycolic Acid (PLGA) sebagai Inovasi Terapi Obesitas Pada Anak
2. Penulis
   a. Nama Lengkap : Gianina Dinda Pamungkas
   b. NIM : 22010114120014
   c. Fakultas / Jurusan : Kedokteran / Pendidikan Dokter
   d. Perguruan Tinggi : Universitas Diponegoro
3. Dosen Pembimbing
   a. Nama Lengkap : dr. Galuh Hardaningsih, M.Si,Med,. SpA
   b. NIP : 198110232009122006
   c. Fakultas / Jurusan : Kedokteran / Pendidikan Dokter
   d. Perguruan Tinggi : Universitas Diponegoro

Semarang, 2 Mei 2017

Dosen Pendamping,

(dr. Galuh Hardaningsih, M.Si,Med,. SpA)
NIP. 198110232009122006

Penulis,

(Gianina Dinda Pamungkas)
NIM. 2201014120014

Mengetahui,

Wakil Rektor Akademik dan Kemahasiswaan
Universitas Diponegoro

(Prof. Dr. Ir. Muhammad Zainuri, DEA)
NIP.196207131987031003

Wakil Dekan Akademik dan Kemahasiswaan
Fakultas Kedokteran Undip

(Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes., Sp.S(K))
NIP. 196607201995121001

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala Rahmat dan Karunia dan Hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis yang berjudul “Potensi C75 dengan Pemanfaatan Polylactic-co-Glycolic Acid (PLGA) sebagai Inovasi Terapi Obesitas Pada Anak”. Karya tulis ini ditujukan untuk mengikuti seleksi nasional Pemilihan Mawasiswa Berprestasi (Pilmapres) tahun 2017. Melalui karya tulis ini, penulis ingin memberikan solusi terhadap permasalahan obesitas pada anak di Indonesia.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya penulis sampaikan kepada Rektor beserta jajaran dan seluruh civitas akademika Universitas Diponegoro, Dekan beserta jajaran dan dosen pendamping Fakultas Kedokteran yang telah memberikan banyak bimbingan, arahan, dan dukungan kepada penulis dalam penyusunan karya tulis ini. Tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih kepada orang tua, teman-teman, dan semua pihak yang telah membantu dan memberikan dukungan selama proses penyelesaiannya.

Penulis menyadari terdapat banyak kekurangan baik dari segi materi, ilustrasi, maupun sistematika penulisan dalam pembuatan karya tulis ini, oleh karena itu saran dan kritik dari para pembaca yang bersifat membangun sangat diharapkan. Besar harapan penulis, karya tulis ini dapat bermanfaat baik bagi penulis dan bagi pembaca pada umumnya.

Semarang, Mei 2017

Penulis

DAFTAR ISI

BAB 1
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Berdasarkan data *World Health Organization* (*WHO*) pada tahun 2013, sebanyak 12% anak Indonesia mengalami kelebihan berat badan, dan persentase tersebut merupakan yang tertinggi di ASEAN. Di sisi lain, 12% anak lainnya mengalami *wasting* atau terlalu kurus untuk tinggi badan mereka. Di saat angka prevalensi anak gizi kurang di Indonesia berkurang selama 14 tahun, angka anak dengan kelebihan berat badan malah menjadi meningkat. Kondisi ini disebut Beban Ganda Malnutrisi.

Beban Ganda Malnutrisi atau *DBM* (*double burden of malnutrition*) adalah koeksistensi kekurangan gizi dan kelebihan gizi makronutrien maupun mikronutrien di sepanjang kehidupan pada populasi, masyarakat, keluarga dan bahkan individu yang sama. *DBM* merupakan permasalahan global yang mempengaruhi baik negara yang kaya maupun miskin. Sebagian besar negara berpenghasilan rendah hingga menengah akan mengahadapi *DBM*, dimana jumlah populasi kelebihan berat badan meningkat lebih cepat daripada penurunan jumlah populasi yang kekurangan berat badan. Kasus obesitas meningkat dua kali lipat secara global dalam tiga dekade terakhir, bahkan peningkatannya terjadi tiga kali lipat hanya dalam dua dekade di negara-negara yang memiliki penghasilan rendah hingga menengah.

Kondisi kelebihan berat badan dikaitkan dengan lebih banyak kematian di seluruh dunia dibandingkan kekurangan berat badan. Sebanyak 65% populasi di dunia tinggal di negara-negara yang angka kematian akibat kelebihan berat badan lebih tinggi dibandingkan kekurangan berat badan. Kondisi ini dialami oleh negara yang berpenghasilan tinggi dan menengah (*WHO*, 2016).

Menurut *WHO*, prevalensi obesitas pada anak meningkat pada tingkat yang mengkhawatirkan. Secara global, pada tahun 2015, angka anak kelebihan berat badan usia balita diperkirakan mencapai lebih dari 42 juta. Obesitas pada anak

menjadi salah satu tantangan serius di abad ke 21 ini. Kondisi ini merupakan permasalahan global yang dapat dialami negara berpenghasilan tinggi, rendah, maupun menengah, termasuk Indonesia.

Obesitas adalah penumpukan lemak yang abnormal ataupun berlebihan yang dapat mengganggu kesehatan (*WHO*, 2016). Obesitas mempunyai korelasi yang kuat terhadap mortalitas dan morbiditas, sehingga perlu mendapatkan perhatian serius mengenai penyebab, pencegahan, dan upaya pengobatannya. Obesitas mempunyai dampak pada tumbuh kembang anak, terutama aspek perkembangan psikososial. Selain itu, anak obesitas berisiko tinggi menjadi obesitas pada saat dewasa dan berpotensi mengalami berbagai penyakit dan kematian seperti penyakit kardiovaskular, hipertesi, diabetes melitus, dan lain-lain (Nurwanti, 2013). Obesitas tidak hanya mempengaruhi secara individual, namun juga secara komunitas. Selain dari segi medis, obesitas pada *DBM* di Indonesia membuat kerugian negara sebesar 2-3% pada produk domestik bruto (*World Bank*, 2015).

Terdapat beberapa faktor yang memicu munculnya obesitas pada anak, yaitu: genetik, metabolisme tubuh dalam mengubah makanan dan oksigen menjadi energi, perubahan pola makan tinggi lemak, pola hidup yang cenderung menurunkan aktifitas fisik, perubahan mode transportasi, peningkatan urbanisasi, serta sosial dan psikologi individu (*CDC*, 2017).

Penelitian-penelitian pun terus dilakukan guna mengurangi angka obesitas pada anak. Salah satunya adalah dengan memanfaatkan potensi dari C75. C75 adalah senyawa sintetis penghambat pembentukan asam lemak yang memiliki kemampuan sebagai anti-obesitas karena dapat menurunkan asupan makanan dan berat badan. C75 menekan ekspresi neuropeptida *orexigenic* untuk rasa lapar dan menginduksi ekspresi neuropeptida *anorexigenik* untuk rasa kenyang di hipotalamus, yang diketahui terlibat dalam regulasi perilaku makan. Selain itu, C75 juga mengakibatkan penurunan berat badan dengan meningkatkan pengeluaran energi secara keseluruhan (Casolla, 2013). Namun, otak memiliki pelindung atau sawar darah otak. Sehingga dibutuhkan pengangkut C75 yang bisa menembus sawar darah tersebut dan meningkatkan efektifitasnya. Maka, penulis mengusulkan pemberian C75 dengan menggunakan nanopartikel PLGA untuk

terapi obesitas pada anak untuk meningkatkan efekifitas dan menurunkan efek sampingnya. Inovasi ini diharapkan mampu menurunkan angka obesitas pada anak dan bisa meningkatkan daya saing Indonesia terutama di bidang medis.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam karya tulis ini, yaitu :

1. Bagaimana potensi C75 sebagai agen anti obesitas?
2. Bagaimana rancangan C75 agar dapat digunakan sebagai terapi obesitas pada anak?

1.3 Tujuan Penulisan

Tujuan dari penulisan karya tulis ini, yaitu :

1. Mengetahui potensi C75 sebagai agen anti obesitas?
2. Membuat rancangan C75 agar dapat digunakan sebagai terapi obesitas pada anak?

1.4 Manfaat Penulisan

Manfaat dari penulisan karya tulis ini, yaitu :

1. Memberikan gagasan solutif untuk menurunkan angka obesitas pada anak.
2. Menciptakan inovasi terapi obesitas yang dapat meningkatkan daya saing Indonesia di bidang medis.
3. Menjadi referensi untuk penanganan obesitas anak selanjutnya.

1.5 Metode Penulisan

Karya tulis ini disusun menggunakan metode studi kepustakaan, yaitu teknik pengumpulan data dengan melakukan studi telaah terhadap sumber referensi, buku, literatur, dan jurnal yang terkait masalah yang diteliti.

BAB 2
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Permasalahan Obesitas pada Anak

Jumlah kasus obesitas pada anak meningkat secara global dan menjadi tantangan yang serius di abad ke 21. Obesitas merupakan masalah kesehatan bagi anak maupun dewasa, karena dapat menimbulkan komplikasi jangka pendek maupun panjang. Tingkat kesejahteraan yang meningkat, perubahan gaya hidup, dan pola makan anak mengakibatkan peningkatan konsumsi lemak. Berkurangnya lahan untuk bermain dan berkembangnya teknologi sehigga ketersediaan hiburan dalam bentuk tontonan televisi atau permainan melalui gadget menyebabkan berkurangnya aktivitas fisik anak (Aprilia, 2015).

Obesitas merupakan keadaan indeks massa tubuh (IMT) anak yang berada di atas persentil ke-95 pada grafik tumbuh kembang anak sesuai jenis kelaminnya. Obesitas disebabkan oleh ketidakseimbangan antara jumlah energi yang masuk dengan yang dibutuhkan oleh tubuh untuk berbagai fungsi biologis seperti pertumbuhan fisik, perkembangan, aktivitas, pemeliharaan kesehatan (Febriyani, 2014). Obesitas pada masa anak dapat meningkatkan kejadian diabetes mellitus dan penyakit kardiovaskuler lainnya. Selain itu, obesitas pada anak meningkatkan resiko untuk menjadi obesitas pada saat dewasa dan berpotensi mengakibatkan gangguan metabolisme glukosa dan penyakit degeneratif. Pada anak usia 6-7 tahun, obesitas juga dapat menurunkan tingkat kecerdasan karena aktivitas dan kreativitas anak menjadi menurun dan cenderung malas akibat kelebihan berat badan (Sartika, 2011).

Terdapat beberapa faktor yang dapat menyebabkan obesitas adalah sebagai berikut (Putri, 2012).

a. Genetik

   Parental fatness merupakan faktor genetik yang berperanan besar. Bila pada orang tua mengalami obesitas, maka 40-80% anaknya menjadi obesitas.

b. Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik adalah salah satu faktor untuk meningkatkan kebutuhan energi, sehingga apabila aktivitas fisik rendah maka akan meningkatkan resiko terjadinya obesitas. Hubungan berkurangnya aktivitas fisik dengan obesitas dikarenakan kurangnya pembakaran lemak dan sedikitnya energi yang dipergunakan.

c. Gaya hidup

Gaya westernisasi yang membuat kecenderungan anak-anak sekarang lebih suka *fast food* atau *junk food* yang berkalori tinggi.

d. Sosial ekonomi

Perubahan pengetahuan, sikap, perilaku dan gaya hidup, pola makan, serta peningkatan pendapatan dan urbanisasi dapat mempengaruhi pemilihan jenis dan jumlah makanan yang dikonsumsi.

e. Nutrisi

Obesitas merupakan dampak dari terjadinya kelebihan asupan energi dibandingkan dengan energi yang diperlukan oleh tubuh sehingga kelebihan asupan energi disimpan dalam bentuk lemak. Apabila asupan karbohidrat, protein dan lemak berlebih, maka karbohidrat akan disimpan sebagai glikogen dalam jumlah terbatas dan sisanya lemak, protein akan dibentuk sebagai protein tubuh dan sisanya lemak, sedangkan lemak akan disimpan sebagai lemak. Sehingga, tubuh memiliki kemampuan menyimpan lemak yang tidak terbatas. Selain itu, faktor kuantitas, porsi sekali makan, kepadatan energi dari makanan, dan kebiasaan makan turut mempengaruhi kejadian obesitas.

2.2. Mekanisme Terjadinya Obesitas pada Anak

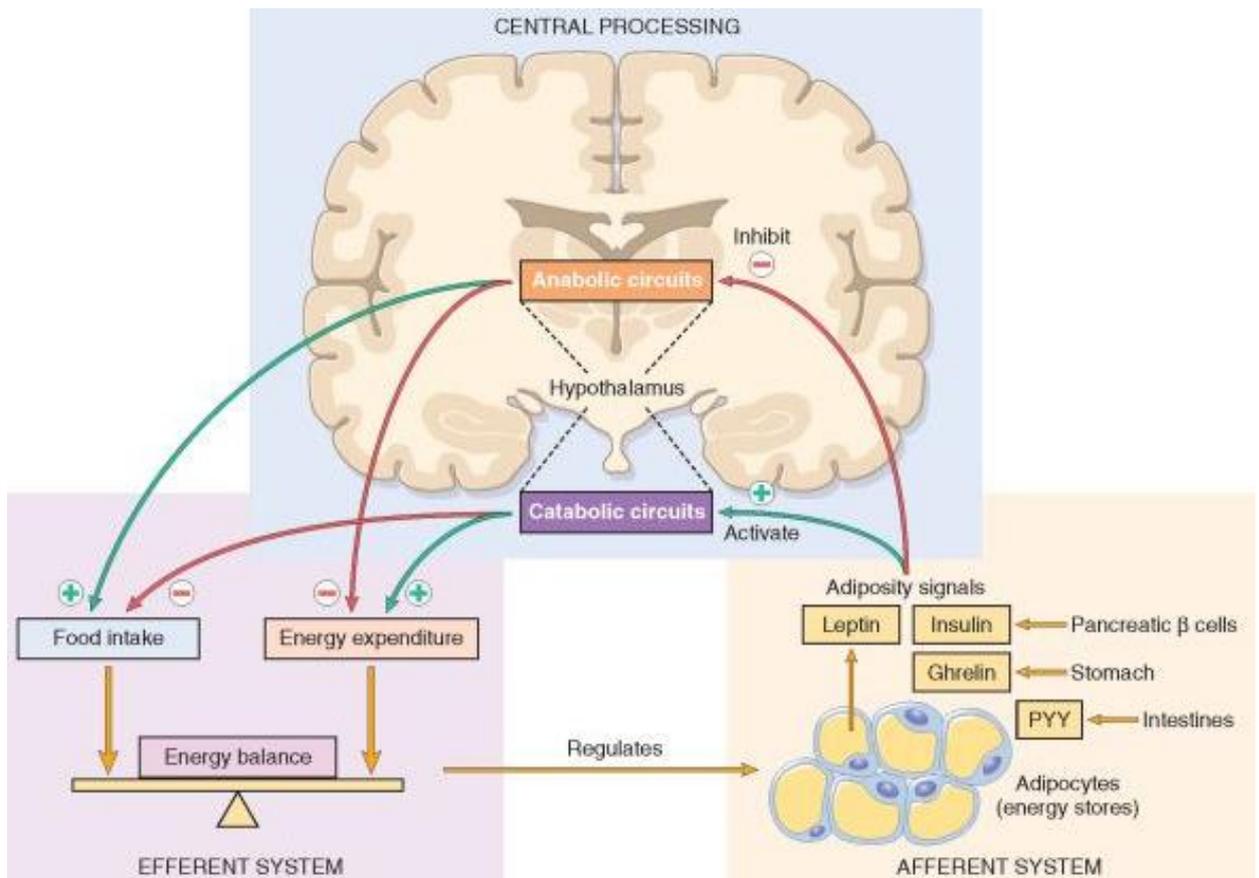
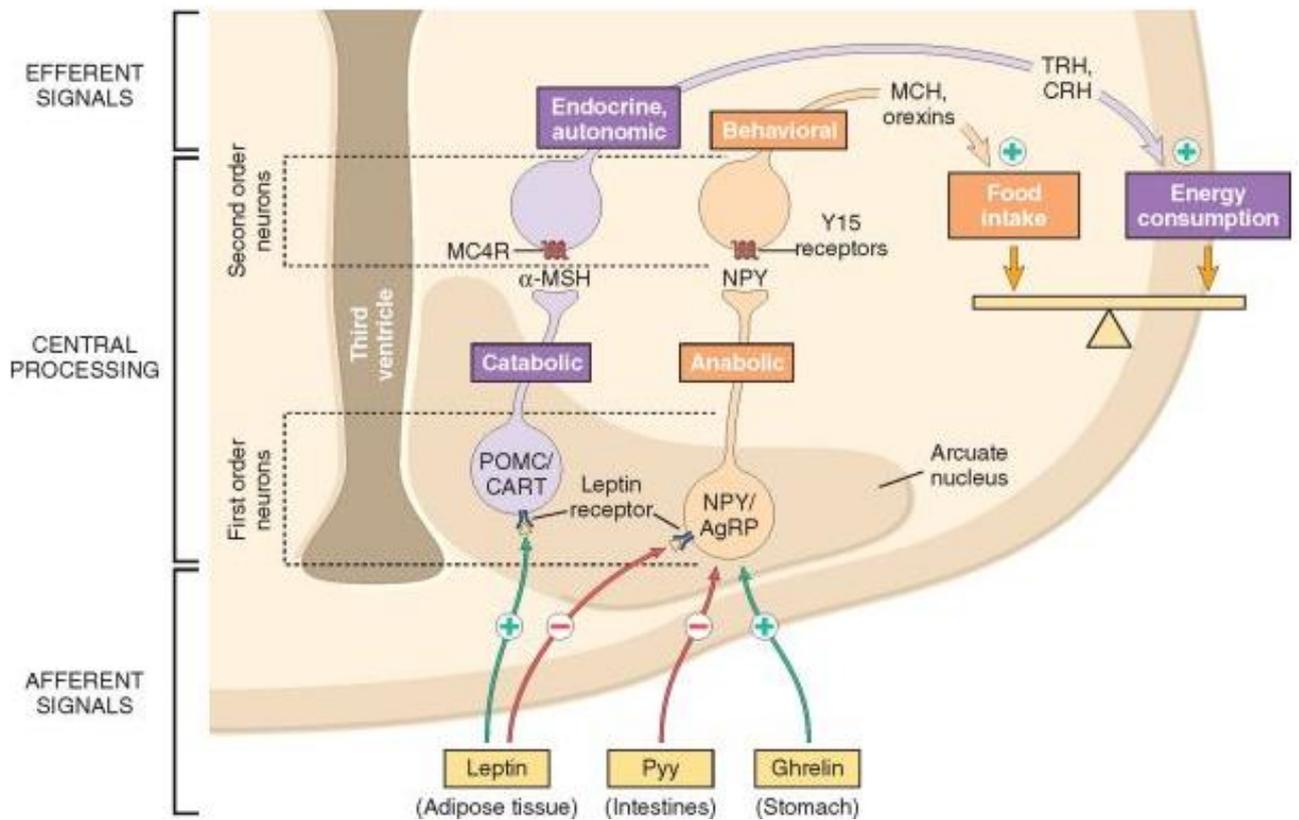
Secara umum, obesitas dapat disebabkan oleh ketidakseimbangan kalori antara asupan energi dan kebutuhan energi tubuh, dimana asupan lebih tinggi dibandingkan kebutuhan tubuh. Pada bayi, penumpukan lemak terjadi akibat pemberian makanan pendamping ASI yang terlalu dini, terutama apabila makanan

ini memiliki kandungan karbohidrat, lemak, dan protein yang tinggi. Sedangkan pada masa anak-anak dan dewasa, asupan energi bergantung pada diet individu.

Meskipun patogenesis obesitas sangat kompleks dan belum sepenuhnya dipahami. Penelitian telah menyebutkan bahwa pengontrolan nafsu makan dan tingkat kekenyangan individu diatur oleh mekanisme neural dan humoral (neurohumoral) yang dipengaruhi oleh genetik, nutrisi, lingkungan, dan sinyal psikologis. Mekanisme ini dirangsang oleh respons metabolik yang berpusat pada otak bagian hipotalamus. Mekanisme neurohumoral ini dibagi menjadi 3 komponen sebagai berikut (Kumar, 2014).

a. Sistem perifer/sistem aferen, menyalurkan sinyal dari berbagai tempat, dimana komponen utamanya adalah leptin dan adiponektin (dari adiposit), *ghrelin* (dari lambung), Peptida YY/PYY (dari ileum dan colon), dan insulin (dari pankreas).
b. Nukleus arkuatus dalam hipotalamus, memproses dan mengintegrasikan sinyal periferal dan menghasilkan sinyal eferen kepada 2 jenis neuron orde pertama, yaitu (a) POMC (*pro-opiomelanocortin*) dan CART (*cocaine and amphetamine-regulated transcripts*) neuron, (b) neuropeptida Y (NPY), dan AgRP (*Agouli-related peptide*). Neuron orde pertama ini akan berkomunikasi dengan neuron orde kedua.
c. Sistem eferen, menerima sinyal yang diberikan neuron orde pertama dari hipotalamus untuk mengontrol asupan makanan dan penggunaan energi. Hipotalamus juga berkomunikasi dengan otak depan dan tengah untuk mengontrol sistem saraf otonom.

Neuron POMC dan CART meningkatkan penggunaan energi dan penurunan berat badan dengan menghasilkan MSH (α-Melanocyte Stimulating Hormone), dan mengaktifkan reseptor melanokortin nomor 3 dan 4 (MC3/4R) sebagai neuron orde ke 2 sebagai efek anoreksigenik. Sedangkan neuron NYP dan AgRP merangsang lapar (food intake) dan peningkatan berat badan dengan mengaktifkan reseptor Y1/5 pada neuron orde ke2nya sebagai efek oreksigenik (Kumar, 2014).

Pada Gambar 1, jaringan lemak menghasilkan sinyal aferen yang mengaktifkan hipotalamus untuk mengatur nafsu makan dan kekenyangan. Sinyal ini menurunkan asupan makanan dengan menghambat siklus anabolik, dan mengaktifkan pemakaian energi melalui pengaktifan siklus katabolik. Sedangkan pada Gambar 1, jalur neurohumoral di hipotalamus yang mengatur keseimbangan energi. Terlihat POMC dan CART sebagai neuron anoreksigenik, dan serta NPY dan AgRP sebagai neuron oreksigenik di hipotalamus bagian nukleus arkuatus.

Gambar 1. Pengaturan Keseimbangan Energi (Kumar, 2010).

Gambar 2. Jalur Neurohormonal di Hipotalamus (Kumar, 2010).

2.3. Manajemen Obesitas pada Anak

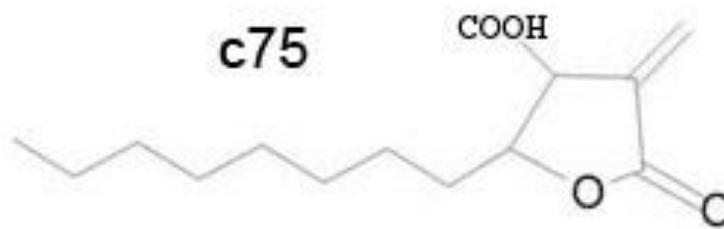
Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) mengeluarkan rekomendasi diagnosis dan tata laksana obesitas pada anak dan remaja, yaitu:

1. Gizi lebih dan obesitas pada anak dan remaja ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan antropometris, dan deteksi dini komorbiditas yang dibuktikan dengan pemeriksaan penunjang terkait.
2. Prinsip tata laksana gizi lebih dan obesitas pada anak adalah menerapkan perilaku makan, aktivitas yang benar, dan modifikasi perilaku dengan orangtua sebagai panutan.
3. Orangtua, anggota keluarga, teman, dan guru harus dilibatkan dalam tata laksana obesitas.

4. Terapi intensif berupa farmakoterapi dan terapi bedah dapat diterapkan dengan persyaratan pada anak dan remaja obes yang mengalami penyakit penyerta dan tidak memberikan respons pada terapi konvensional.
   a. Farmakoterapi

      Secara umum farmakoterapi untuk obesitas dikelompokkan menjadi tiga, yaitu penekan nafsu makan (sibutramin), penghambat absorbsi zat-zat gizi (orlistat), dan rekombinan leptin untuk obesitas karena defisiensi leptin bawaan, serta kelompok obat untuk mengatasi komorbiditas (metformin). Belum tuntasnya penelitian tentang efek jangka panjang penggunaan farmakoterapi obesitas pada anak, menyebabkan belum ada satupun farmakoterapi tersebut di atas yang diijinkan pemakaiannya pada anak di bawah 12 tahun oleh *U.S. Food and Drug Administration* sampai saat ini.
   b. Terapi bedah

      Prinsip terapi bedah pada obesitas (bedah bariatrik) adalah (1) mengurangi asupan makanan (restriksi) atau memperlambat pengosongan lambung dengan cara *gastric banding* dan *vertical-banded gastroplasty*, dan (2) mengurangi absorbsi makanan dengan cara membuat *gastric bypass* dari lambung ke bagian akhir usus halus. Sampai saat ini belum cukup banyak diteliti manfaat serta bahaya pembedahan jika diterapkan pada anak.
5. Pencegahan terjadinya gizi lebih dan obesitas terdiri dari 3 tahap, pencegahan primer dengan menerapkan pola makan dan aktivitas yang benar sejak bayi, pencegahan sekunder dengan mendeteksi *early adiposity rebound*, dan pencegahan tersier dengan mencegah terjadinya komorbiditas.

2.4. C75

Gambar 3. Struktur Kimia C75

C75, penghambat pembentuan asam lemak atau *fatty acid synthase* (*FAS*), memiliki sifat anti-tumor dan anti-obesitas. Tujuan dari senyawa ini adalah mematikan "*hunger switch*" atau menurunkan rasa lapar sehingga makanan yang dikonsumsi menjadi sedikit. Senyawa ini tidak memperlambat metabolisme meskipun mengurangi asupan makanan, namun tubuh terus bertindak seolah-olah menerima makanan dalam jumlah cukup. C75 dirancang sebagai analog cerulenin atau penghambat *FAS*. C75 juga mempengaruhi *Acetyl-CoA Carboxylase* (*ACC*) dan mengaktivasi *carnitine palmitoyltransferase-1* (*CPT-1*), dengan demikian meningkatkan oksidasi asam lemak dan tingkat ATP. Jalur asam lemak ini akan mengatur keseimbangan energi yang dibutuhkan tubuh dengan mengatur asupan kalori melalui perubahan perilaku makan individu. Secara garis besar, C75 menghambat sintesis asam lemak dan merangsang oksidasi asam lemak, hal ini mengubah persepsi energi di otak dan menurunkan nafsu makan, sehingga mengakibatkan penurunan berat badan (Borque, 2004; Kim, 2004).

C75 menekan ekspresi neuropeptida *orexigenic* untuk rasa lapar dan menginduksi ekspresi neuropeptida *anorexigenik* untuk rasa kenyang di hipotalamus, yang diketahui terlibat dalam regulasi perilaku makan. Selain itu, C75 juga mengakibatkan penurunan berat badan dengan meningkatkan pengeluaran energi secara keseluruhan (Casolla, 2013)

2.5. Nanopartikel Polimer PLGA

Saat ini penggunaan berbagai macam obat dapat diberikan dengan menggunakan metode nanopartikel. Nanopartikel dapat dibuat dalam beragam

bentuk dan ukuran dengan menggunakan material organik dan inorganik. Namun partikel ini harus berada dalam kisaran ukuran 1-1000 nm. Dengan menggunakan nanopartikel dapat membuat zat bisa sampai ke organ atau sel tertentu yang ditargetkan. Karena penggunaan nanopartikel dalam penghantaran obat selalu dibutuhkan dan terus menjadi kebutuhan utama pada penggunaan pembawa polimer baik bersifat biokompatibel dan biodegradabel (Danhier, 2012).

Keuntungan penggunaan nanopartikel dalam menghantarkan obat, yaitu :

a. Ukuran dan sifat dari nanopartikel dapat dimanipulasi dengan mudah untuk mencapai target obat.

b. Nanopartikel penghantar obat dapat memperpanjang dan mengontrol pelepasan obat pada saat tranportasi dan pada sisi lokalisasi, mengubah distribusi organ dari obat, dan mempengaruhi klirens dari obat sehingga dapat mencapai peningkatan efikasi terapetik obat dan mengurangi efek samping.

c. Pelepasan secara terkontrol dan sifat degradasi partikel dapat diatur sesuai dengan pemilihan jenis matriks. *Drug loading* secara relatif tinggi dan obat dapat dimasukkan ke dalam sistem tanpa reaksi kimia, ini merupakan faktor penting untuk memelihara aktivitas obat.

d. Mengarahkan obat ke organ target dapat dicapai dengan melekatkan ligan target pada permukaan partikel atau menggunakan tuntunan magnet

e. Sistem dapat diberikan dalam berbagai rute seperti oral, nasal, parenteral, intraokular dan lain-lain. (Mohanraj dan Chen, 2006).

Dalam pembuatan nanopartikel terdapat beberapa sistem yang dapat digunakan, yaitu polimer nanopartikel, polimer konjugat, liposom, dan nanokristal. Diantara semua biomaterial, aplikasi polimer biodegradable *poly lactic-co-glycolic acid* (PLGA) menunjukkan potensi besar sebagai pembawa penghantaran obat. PLGA adalah suatu golongan polimer *biodegradable* yang sudah disetujui oleh FDA yang secara fisik kuat dan sangat *biocompatible* dan telah dikaji secara ekstensif sebagai perangkat penghantaran untuk obat, protein, dan berbagai macam makromolekul. *Polyester PLGA* adalah kopolimer *poly lactic*

acid (PLA) dan *poly glycolic acid (PGA). Poly lactic-co-glycolic acid* (PLGA) adalah salah satu polimer biodegradable yang paling berhasil digunakan karena hidrolisisnya menyebabkan monomer metabolit, asam laktat dan asam glikolat. Karena kedua monomer ini bersifat endogen dan mudah dimetabolisme oleh tubuh melalui siklus Krebs, minimal toksisitas sistemik dikaitkan dengan penggunaan PLGA untuk pengiriman obat. Bentuk PLGA biasanya diidentifikasi dengan rasio monomer yang digunakan. Sebagai contoh, PLGA 50:50 mengidentifikasi sebuah kopolimer yang komposisinya adalah asam laktat 50% dan asam glikolat 50% (Danhier, 2012). PLGA dapat diproses menjadi hampir semua bentuk dan ukuran, dan dapat mengenkapsulasi molekul hampir setiap ukuran. Sifat-sifat ini juga mempengaruhi kemampuan diformulasi menjadi perangkat penghantaran obat dan dapat mengendalikan laju degradasi perangkat dan hidrolisis (Hirenkumar, 2011).

BAB 3
ANALISIS DAN SINTESIS

3.1 Potensi C75 sebagai Anti Obesitas

Mekanisme C75 sebagai agen anti obesitas melibatkan komponen utama metabolisme asam lemak. C75 mempengaruhi oksidasi asam lemak dengan mengaktifkan Carnitine palmitoyltransferase-1 (CPT-1). CPT-1 adalah transporter lemak pada membran mitokondria yang mengkatalisis esterifikasi rantai panjang Acyl-CoA menjadi L-caritine. Reaksi ini adalah langkah penentuan laju pengangkutan senyawa *acyl* dari sitosol ke mitokondria di mana mereka mengalami oksidasi lebih lanjut. Hal tersebut mengakibatkan terjadinya peningkatan energi atau proses pengurangan lemak.

Selain dalam menghambat pembentukan lemak, C75 juga berfungsi dalam regulasi AMPK di hipotalamus yang dapat mengubah perspektif otak terhadap kebutuhan energi, sehingga tubuh akan memanfaatkan lemak lebih banyak dalam proses mendapatkan energi. Aktivasi dari enzim AMPK ini menyebabkan C75 menjadi pilihan yang lebih efektif sebagai anti obesitas. AMPK mampu menjadi sensor terhadap tingkat energi dalam tubuh. AMPK ini diekspresikan di bagian otak yang meregulasi nafsu makan di paraventricular hipotalamus. Sehingga AMPK akan mengaktivasi hormone POMC (*anorexigenic)* untuk menimbulkan rasa kenyang dan menghambat hormone AgRP*(orexigenic)* untuk menghambat rasa lapar. Melihat potensi dari C75, maka menjadikan C75 sebagai terapi obesitas pada anak merupakan langkah yang efektif.

3.2 Rancangan C75 dengan Nanopartikel Polimer PLGA

Dalam memberikan terapi C75 kepada anak tentu memiliki dosis yang berbeda dibandingan dengan dewasa. Selain itu, apabila dikonsumsi berlebihan atau tidak sesuai dengan dosis tentu dapat menimbulkan efek samping. Mengingat otak memiliki sawar darah otak sebagai pelindung otak, maka diperlukan

penghantar obat yang tepat agar dapat mencapai organ target. Untuk itu, digunakan nanopartikel polimer *poly lactic-co-glycolic acid* (PLGA).

Pembuatan sediaan nanopartikel PLGA-C75 menggunakan metode nanopresipitasi. Proses yang dilakukan yaitu melarutkan C75 dan polimer PLGA (50:50), penambahan zat aktif dan larutan stabilizer, kemudian dilakukan sentrifugasi. Pemberian sediaan ini melalui intravena guna mencapai target organ yaitu bagian paraventricular otak. Keuntungan C75 dengan nanopartikel PLGA ini mampu meningkatkan efisiensi obat dan mengurangi toksisitas dalam tubuh, serta menjaga komponen C75 selama proses distribusinya.

3.3 Pengembangan Nanopartikel PLGA-C75

Secara uji preklinis yang dilakukan dengan model tikus obesitas, C75 menunjukkan efektifitasnya sebagai agen anti obesitas. Di samping potensinya yang menjanjikan, penggunaan C75 sebagai anti obesitas pada memerlukan beberapa penyesuaian penting untuk dapat bekerja secara optimal di dalam tubuh manusia. Maka diperlukan modifikasi sehingga menciptakan obat yang efektif dan aman. Setelah dimodifikasi dengan menggunakan nanopartikel PLGA, tentunya diperlukan penelitian selanjutnya terutama pada klinis mengenai pengaruhnya terhadap manusia jangka pendek maupun panjang.

Untuk merealisasikan terapi Nanopartikel PLGA-C75 pada anak obesitas di Indonesia, tentu perlu dilakukan advokasi ke pihak pemerintah, pihak swasta, dan organisasi kesehatan terkait dukungan baik secara materi maupun legalisasi dalam pengawasan dan distribusi obat agar tepat sasaran.

BAB 4

SIMPULAN DAN REKOMENDASI

4.1 Simpulan

Obesitas pada anak terus meningkat dan cukup memprihatinkan. Permasalahan ini terjadi secara global, termasuk di Indonesia Untuk itu dibutuhkan penanganan obesitas pada anak yang efektif. C75 memiliki potensi yang menjanjikan sebagai agen anti obesitas pada anak. Dengan menggunakan penghantar obat melalui nanopartikel PLGA, C75 dapat menembus sawar darah otak sehingga dapat meningkatkan efektifitas dan menurunkan efek sampingnya. Rancangan ini diharapkan dapat menjadi produk inovasi obat untuk terapi obesitas pada anak yang unggul sehingga meningkatkan peran Indonesia di kancah internasional.

4.2 Rekomendasi

1. Diperlukan penelitian eksperimental dan klinis lebih lanjut untuk menjadi produk inovatif yang berbasis *evidence based medicine*.
2. Diperlukan kerjasama lintas sektor untuk mewujudkan inovasi ini dan meningkatkan industri farmasi Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aprilia, Ayu. Obesitas pada Anak Sekolah Dasar Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung. MAJORITY| Volume 4 | Nomor 7 |Juni 2015
2. Borque, Don. P. 2004. Synthetic Fatty Acid Synthase Inhibitor and Obesity; A New Approach to Regulating Appetite.
3. Cassolla, P., Uchoa, E.T., Machado, F.S.M., Guimarães, J.B., Garófalo, M.A.R., de Almeida Brito, N., Elias, L.L.K., Coimbra, C.C., do Carmo Kettelhut, I. and Navegantes, L.C.C., 2013. The central administration of C75, a fatty acid synthase inhibitor, activates sympathetic outflow and thermogenesis in interscapular brown adipose tissue. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology, 465(12), pp.1687-1699.
4. Division of Population Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion . 2017. Childhood Obesity Facts. https://www.cdc.gov/healthyschools/obesity/facts.htm.
5. Febriyani, Indah and Setiawati EM, Mexitalia (2014). Hubungan Asupan Sugar-Sweetened Beverages Dengan Status Gizi Pada Anak Usia Prasekolah. Undergraduate thesis, Faculty of Medicine Diponegoro University.
6. Hirenkumar K. Makadia dan Steven J. Siegel. Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier. Polymers (Basel). 2011 September 1; 3(3): 1377-1397.
7. Kim, E.K., Miller, I., Aja, S., Landree, L.E., Pinn, M., McFadden, J., Kuhajda, F.P., Moran, T.H. and Ronnett, G.V., 2004. C75, a fatty acid synthase inhibitor, reduces food intake via hypothalamic AMP-activated protein kinase. Journal of Biological Chemistry, 279(19), pp.19970-19976.
8. Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N. and Aster, J.C., 2014. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Elsevier Health Sciences : Philadelphia
9. Landree, L.E., Hanlon, A.L., Strong, D.W., Rumbaugh, G., Miller, I.M., Thupari, J.N., Connolly, E.C., Huganir, R.L., Richardson, C., Witters, L.A. and Kuhajda, F.P., 2004. C75, a fatty acid synthase inhibitor,

modulates AMP-activated protein kinase to alter neuronal energy metabolism. Journal of Biological Chemistry, 279(5), pp.3817-3827.

10. Mohanraj, V.J. and Chen, Y., 2006. Nanoparticles-a review. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 5(1), pp.561-573.
11. Nurwanti, Esti. 2013. Paparan Iklan Junk Food Dan Pola Konsumsi Junk Food Sebagai Faktor Risiko Terjadinyaobesitas Pada Anak Sekolah Dasar Kota Dan Desa Di Daerah Istimewa Yogyakarta. Tesis Magister pada FK UGM.
12. Putri, Cut Meirisha. 2011. Prevalensi Obesitas Pada Siswa Sd Harapan 3 Medan Tahun Ajaran 2011 – 2012. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.
13. Sartika, Ratu Ayu Dewi. 2011. Faktor Risiko Obesitas Pada Anak 5-15 Tahun Di Indonesia Makara, Kesehatan, Vol. 15, No. 1, Juni 2011: 37-43 37
14. Shrimpton, Roger dkk. 2012. Indonesia Health Sector Review. www.worldbank.org. WHO. 2016. Obesity and overweight. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/.
15. WHO. 2016. Childhood overweight and obesity. http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/
16. World Bank. 2015. The Double Burden of Malnutrition in Indonesia. http://www.worldbank.org/en/news/feature/2015/04/23/the-double-burden-of-malnutrition-in-indonesia.

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Gianina Dinda Pamungkas
Tempat, tanggal lahir	: Semarang, 30 November 1996
Program Studi	: S1 Pendidikan Dokter
Fakultas	: Kedokteran
Perguruan Tinggi	: Universitas Diponegoro
Judul Karya Ilmiah	: Potensi C75 dengan Pemanfaatan Polylactic-co-Glycolic Acid (PLGA) sebagai Inovasi Terapi Obesitas Pada Anak

Dengan ini menyatakan bahwa Karya Tulis yang saya sampaikan pada kegiatan Pilmapres ini adalah benar karya saya sendiri tanpa tindakan plagiarisme dan belum pernah diikutsertakan dalam lomba karya tulis.

Apabila di kemudian hari ternyata pernyataan saya tersebut tidak benar, saya bersedia menerima sanksi dalam bentuk pembatalan predikat Mahasiswa Berprestasi.

Semarang, 2 Mei 2017

Mengetahui,

Yang menyatakan

METERAI TEMPEL TGL. 20 0BEC5AEF261988715 6000 ENAM RIBU RUPIAH

dr. Galuh Hardaningsih, M.Si,Med,. SpA.
NIP. 198110232009122006

Gianina Dinda Pamungkas
NIM. 22010114120014